

Translation
09/856349

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference TP005PM981	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR99/02913	International filing date (day/month/year) 25 November 1999 (25.11.99)	Priority date (day/month/year) 26 November 1998 (26.11.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 39/295		
Applicant AVENTIS PASTEUR MSD		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 13 June 2000 (13.06.00)	Date of completion of this report 02 October 2000 (02.10.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/02913

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-20, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 1-12, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. _____, filed with the letter of _____,
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/02913

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 5-8 and 10-12

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 5-8 and 10-12 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See Supplemental Box

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

Supplemental Box III

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of:

The present Authority considers that the subject matter of Claims 5-8 and 10 12 is covered by the provisions of PCT Rule 67.1(iv). For this reason, no report will be established on the question of whether the subject matter of these claims is industrially applicable (PCT article 34(4)(a)(i)).

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-4, 9	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

D1: SCHEIFELE D. W. ET AL.: 'Can reductions in diphtheria toxoid or aluminium content reduce the reactogenicity of booster doses of DPT vaccine?' IMMUNOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES (OXFORD), Vol. 5, 1995, pages 73-77, XP000891884.

D2: WO-A-98 00167

1. Document D2, which is considered to be the closest prior art, describes a multivalent vaccine against diphtheria/tetanus/poliomyelitis (cf. pages 22-23) whereof the subject matter differs in that the concentration of diphtheria toxin (Lf/ml), and aluminium salts (mg/ml) are at least around 50%.

The subject matter of Claim 1 is, therefore, novel (PCT Article 33(2)).

The problem that the present invention aims to solve can therefore be considered to be that of producing a multivalent vaccine against

diphtheria/tetanus/poliomyelitis that can be used in primary vaccination, and in booster doses for adolescents and adults, while minimising the undesirable effects of existing vaccines in this population.

The solution to this problem proposed in Claim 1 of the present application is considered to involve an inventive activity (PCT Article 33(3)), for the following reasons:

- Document D1 concerns the optimisation of the amounts of diphtheria toxins and aluminium salts in a vaccine against diphtheria/whooping cough/tetanus. The diphtheria toxin concentrations (20-50 Lf/ml) are not detrimental to the novelty of the subject matter of the present claims. A person skilled in the art wishing to solve the problem stated above would not have been led to pursue research in this direction, because the authors of D1 attributed the appearance of undesirable effects to a factor or factors other than the diphtheria toxin and aluminium salt concentrations (cf. end of the summary).

- no other known prior art document would prompt a person skilled in the art to develop a vaccine as described in Claim 1, *inter alia*, for the reasons indicated on page 5, line 1 to page 6, line 5 of the present application.

Claims 2-12 depend on Claim 1 and also meet, as such, also the PCT requirements with respect to novelty and inventive step.

2. If the priority of the present application is not validly claimed, the following document would be detrimental to the novelty and inventive step of claims:

LAROCHE P. ET AL.: 'The immunogenicity and safety of a new combined diphtheria, tetanus, and poliomyelitis booster vaccine (Td-elPV)', INFECTION Jan.-Feb. 1999, Vol. 27, No. 1, January 1999 (1999-01), pages 49-56, XP000891892 ISSN: 0300-8126.

Observation: Document WO-A-99 48525, cited in the Search Report and classified (P, X), is not considered to be detrimental either to the novelty or to the inventive step of the claims, because the diphtheria anatoxin concentrations are from 30 to 50 Lf/ml (cf. page 6, lines 1-3, and the examples).

3. The PCT Contracting States do not have uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claims 5-8 and 10-12. Patentability may also depend on the wording of the claims. The European Patent Office, for example, does not consider as industrially applicable the subject matter of claims to the use of a compound for medical purposes. It does, however, allow claims relating to the first medical use of a known compound as well as claims relating to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical treatment.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/02913

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

<u>Application No. Patent No.</u>	<u>Publication date (day/month/year)</u>	<u>Filing date (day/month/year)</u>	<u>Priority date (valid claim) (day/month/year)</u>
WO-A-99 13906	25 March 1999 (25.03.1999)	15 September 1997 (15.09.1997)	15 September 1997 (15.09.1997)

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

<u>Kind of non-written disclosure</u>	<u>Date of non-written disclosure (day/month/year)</u>	<u>Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)</u>

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 04 OCT 2000

WIPO PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)



Référence du dossier du déposant ou du mandataire TP005PM981	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR99/02913	Date du dépôt international (jour/mois/année) 25/11/1999	Date de priorité (jour/mois/année) 26/11/1998
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K39/295		
Déposant AVENTIS PASTEUR MSD et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☒ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☒ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 13/06/2000	Date d'achèvement du présent rapport 02.10.2000
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Stricker, J-E N° de téléphone +49 89 2399 8395 

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/02913

I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.*) :

Description, pages:

1-20 version initiale

Revendications, N°:

1-12 version initiale

2. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
☐ des revendications, n°s :
☐ des dessins, feuilles :

3. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

4. Observations complémentaires, le cas échéant :

III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

- ☐ l'ensemble de la demande internationale.
☒ les revendications n°s 5-8 et 10-12.

parce que :

- ☒ la demande internationale, ou les revendications n°s 5-8 et 10-12 concernant l'application industrielle, en

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/02913

question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue d'effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :

voir feuille séparée

- ☐ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications n°s en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :
- ☐ les revendications, ou les revendications n°s en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.
- ☐ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications n°s en question.

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-12
	Non : Revendications aucune
Activité inventive	Oui : Revendications 1-12
	Non : Revendications aucune
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-4, 9
	Non : Revendications -

2. Citations et explications

voir feuille séparée

VI. Certain documents cités

1. Certains documents publiés (règle 70.10)

et / ou

2. Divulgations non écrites (règle 70.9)

voir feuille séparée

Section III

La présente Administration considère que l'objet des revendications 5-8 et 10-12 est visé par les dispositions de la règle 67.1 (iv) PCT. C'est pourquoi il ne sera pas établi de rapport quant à la question de savoir si l'objet de ces revendications est susceptible d'application industrielle (article 34(4) a) i) PCT).

Section V

Il est fait référence aux documents suivants:

D1: SCHEIFELE D.W. ET AL.: 'Can reductions in diphtheria toxoid or aluminum content reduce the reactogenicity of booster doses of DPT vaccine?' IMMUNOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES (OXFORD), vol. 5, 1995, pages 73-77, XP000891884.

D2: WO-A-98 00167

1. Le document D2, qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche, décrit un vaccin multivalent anti-diphtérie/tétanos/polio (cf. p.22-23) dont l'objet de la revendication 1 diffère en ce que les concentrations en toxine diphtérique (Lf/ml) et en sel d'aluminium (mg/ml) sont inférieures d'au moins de moitié environ.

L'objet de la revendication 1 est donc nouveau (Art. 33(2) PCT).

Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut donc être considéré comme la mise au point d'un vaccin multivalent anti-diphtérie/tétanos/polio utilisable en primo-vaccination et en vaccination de rappel chez les adolescents et les adultes, et minimisant chez cette population les effets indésirables induits par les vaccins existants.

La solution de ce problème proposée dans la revendication 1 de la présente demande est considérée comme impliquant une activité inventive (Art. 33(3) PCT), et ce pour les raisons suivantes:

- le document D1 concerne l'optimisation des quantités de toxine diphtérique et de sel d'aluminium dans un vaccin anti-diphtérie/coqueluche/tétanos. Les concentrations en toxine diphtérique utilisées (20-50 Lf/ml) ne sont pas préjudiciables à la nouveauté de l'objet des présentes revendications. L'homme du métier voulant résoudre le problème posé ci-dessus n'aurait pas été incité à poursuivre ses recherches dans cette direction puisque les auteurs de D1 attribuent l'apparition d'effets indésirables à un ou des facteurs autres que les concentrations en toxine diphtérique et en sel d'aluminium (cf. fin du résumé).

- aucun autre document de l'art antérieur connu n'aurait incité l'homme du métier à élaborer un vaccin tel que décrit dans la revendication 1, entre autres pour les raisons indiquées p.5, l.1 à p.6, l.5 de la présente demande.

Les revendications 2-12 dépendent de la revendication 1 et satisfont donc également, en tant que telles, aux conditions requises par le PCT en ce qui concerne la nouveauté et l'activité inventive.

2. Si la priorité de la présente demande n'est pas valablement revendiquée, le document suivant serait préjudiciable à la nouveauté / l'activité inventive des revendications:

LAROCHE P ET AL: 'The immunogenicity and safety of a new combined diphtheria, tetanus and poliomyelitis booster vaccine (Td-eIPV):' INFECTION JAN.-FEB., 1999, vol. 27, no. 1, janvier 1999 (1999-01), pages 49-56, XP000891892 ISSN: 0300-8126.

Remarque: le document WO-A-99 48525 cité dans le rapport de recherche et classé [P, X] n'est pas considéré comme préjudiciable ni à la nouveauté ni à l'activité inventive des revendications car les concentrations en anatoxine diphtérique sont de 30-50 Lf/ml (cf. p.6, l.1-3 et les exemples).

3. Il n'existe pas de critère unifié dans les Etats parties au PCT pour déterminer si les revendications 5-8 et 10-12 sont susceptibles d'application industrielle. La brevetabilité peut aussi dépendre de la manière dont les revendications ont été formulées. Ainsi, l'Office européen des brevets ne considère pas comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins médicales. Par contre, peuvent être acceptées des

revendications relatives à un composé connu, pour une première utilisation à des fins médicales ainsi que des revendications relatives à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement médical.

Section VI

Certains documents publiés (règle 70.10)

Demande n° Brevet n°	Date de publication (jour/mois/année)	Date de dépôt (jour/mois/année)	Date de priorité (valablement revendiquée) (jour/mois/année)
WO-A-99 13906	25.03.1999	15.09.1997	15.09.1997